

УДК 616.12-008.331.1:575.17:612.018:577.124.22:612.017.1

М.В. Кулікова, Т.В. Ащеулова

Харківський національний медичний університет

**ПОЛІМОРФІЗМИ ГЕНІВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ,
ІНТЕРЛЕЙКІНЕМІЯ ТА ГЛІКЕМІЧНИЙ ПРОФІЛЬ
У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ
ЗАЛЕЖНО ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА**

Викладено дані щодо розподілу різних варіантів генотипів поліморфізмів генів ренін-ангіотензинової системи, плазматичної активності прозапального інтерлейкіну-18 та протизапального інтерлейкіну-10, вуглеводного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію у взаємозв'язку з надлишковою масою тіла.

Ключові слова: поліморфізм I/D гена ангіотензинперетворюючого ферменту, поліморфізм A1166C гена рецептора 1-го типу до ангіотензину II, цитокіни, глікемічний профіль, артеріальна гіпертензія, предіабет, цукровий діабет 2-го типу, індекс маси тіла.

Упродовж багатьох років ренін-ангіотензинова система (РАС) привертає увагу дослідників як головна система, що регулює діяльність серця, судів, нирок та артеріальний тиск (АТ). Діяльність РАС регулюється рівнем ангіотензиногену, активністю реніну та ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Виникнення артеріальної гіпертензії (АГ) значною мірою визначається спадковими чинниками. В багатьох дослідженнях отримані дані про те, що несприятливі варіанти генотипів поліморфізму I/D АПФ – ID та DD – асоційовані з розвитком АГ. Серед великої кількості генів-кандидатів ген рецептора 1-го типу до ангіотензину II (AGTR1) також привертає до себе увагу, тому що опосередковує не лише судинозвужувальну дію ангіотензину II, а й експресію чинників зростання, проліферацію гладенької мускулатури, викид інгібітора тканинного активатора плазміногену та ряд інших важливих процесів [1, 2].

Останнім часом все частіше зустрічається поєднання АГ з низкою метаболічних порушень. При цукровому діабеті 2-го типу (ЦД 2-го типу) відмічено судинну гіперреактивність по відношенню до ангіотензину II. Відомо, що блокада РАС уповільнює розвиток

ЦД 2-го типу або перешкоджає його розвитку, а також запобігає випадкам кардіоваскулярних або ниркових подій у хворих з цим захворюванням [1, 3]. Окрім того, великий інтерес викликає вивчення ролі цитокінів у патогенезі АГ. У ряді робіт підтверджено зв'язок між РАС та імунною системою, а саме той факт, що гіпертензивна дія ангіотензину II поєднана з розвитком системного запалення. У хворих на АГ на тлі надмірної маси тіла спостерігається посилення продукції ангіотензину II в жировій тканині зі збільшенням продукції прозапальних цитокінів. Саме тому гіперактивність РАС розглядається як сполучна ланка між АГ, метаболічними порушеннями, надмірною масою та системним запаленням [4].

Мета нашого дослідження полягала в тому, щоб вивчити особливості метаболізму вуглеводів, активацію прозапального цитокіну – інтерлейкіну-18 (ІЛ-18) та протизапального цитокіну – інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), поліморфізми генів РАС у взаємозв'язку з антропометричними показниками у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Матеріал і методи. Було обстежено 129 пацієнтів з АГ. Усім пацієнтам було проведено комплексне загальноклінічне і лабора-

© М.В. Кулікова, Т.В. Ащеулова, 2014

торно-інструментальне обстеження. Встановлення діагнозу, визначення стадії та ступеня АГ проводилося згідно з критеріями рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH) по лікуванню АГ [5]. Діагноз ЦД 2-го типу встановлений за критеріями ВООЗ [6], предіабет – за критеріями Європейського товариства кардіологів і Європейської асоціації з вивчення ЦД [7]. Для оцінки вуглеводного обміну визначали рівень глюкози натщесерце глюкозооксидантним методом та рівень інсуліну імуноферментним методом з використанням набору «DRG Instruments GmbH» (Німеччина). Глікозильований гемоглобін (HbA_{1c}) як інформативний маркер глікемічного профілю вимірювали біохімічним методом за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою. Інсулінорезистентність оцінювали за критерієм НОМА:

НОМА = концентрація інсуліну (мкОД/мл) × глюкоза натще (ммоль/л) / 22,5.

У хворих також вимірювали зріст, масу тіла та розраховували індекс маси тіла (ІМТ) для оцінки наявності та ступеня ожиріння за формулою $ІМТ (кг/м^2) = \text{маса (кг)} / \text{зріст}^2 (м^2)$. Залежно від значення ІМТ хворі були розподілені на дві групи: 1-шу становили 30 пацієнтів з нормальною масою тіла ($ІМТ < 25 \text{ кг/м}^2$), 2-гу – 99 пацієнтів з підвищеною масою тіла ($ІМТ > 25 \text{ кг/м}^2$). Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб.

Для визначення рівня прозапального ІЛ-18 застосовували набір реагентів «Human interleukin 18, IL-18 ELISA Kit catalog number: E0064h» (Японія), для визначення рівня ІЛ-10 – набір «Вектор Бест» (Росія).

Характер поліморфізмів I/D гена АПФ та A1166C гена рецептора 1-го типу до ангіотензину II вивчали шляхом виділення ДНК з лейкоцитів периферичної крові з проведенням полімеразної ланцюгової реакції з подальшим електрофорезом за допомогою набору ACE + AGTR1 ООО «Центр молекулярной генетики» (Росія).

Обробку отриманих результатів проводили методами непараметричної статистики з використанням пакета аналізу статистичної програми «STATISTICA 8.0». Результати подано у вигляді Me (Q25–Q75), де Me – медіана (50-й перцентиль), Q25 і Q75 – 25-й і 75-й перцентилі відповідно (верхній і нижній квартилі). Для порівняння результатів викори-

стовували критерій Краскела–Уолліса. В усіх статистичних розрахунках пороговим рівнем значущості (p) обрано 0,05. Для дослідження взаємозв'язків між показниками, що вивчалися, проведений кореляційний аналіз з розрахунком парних коефіцієнтів кореляції Спірмена (r).

Результати та їх обговорення. Під час аналізу показників периферичної гемодинаміки з'ясовано, що середні значення систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску у пацієнтів 2-ї групи достовірно перевищують аналогічні показники у хворих 1-ї групи. Пацієнти також розрізнялися за наявністю супутнього ЦД 2-го типу та предіабету. Так, у 1-й групі з 30 хворих спостерігалось 9 пацієнтів з предіабетом (30 %) та 8 (26,7 %) з ЦД 2-го типу. У 2-й групі ЦД 2-го типу було діагностовано у 22 (22,2 %) хворих та предіабет – у 30 (30,3 %) хворих. В ході аналізу глікемічного профілю в групах з різним ІМТ встановлено достовірні розбіжності між рівнями HbA_{1c}. Медіана цього показника становила 6,97 та 6,87 у 1-й та 2-й групах відповідно.

За результатами нашого дослідження, рівні цитокінів значно змінюються в усіх хворих на АГ залежно від ІМТ. Рівень прозапального ІЛ-18 у хворих з підвищеною масою тіла значно перевищує такий у хворих з нормальною масою. Разом з цим рівень протизапального ІЛ-10 також значно збільшується в обох групах у порівнянні з контролем. При кореляційному аналізі у 1-й групі пацієнтів встановлено пряму залежність між показниками ІЛ-10 та рівнем глюкози після тесту навантаження ($r=0,461$; $p=0,004$). Всі ці дані можуть свідчити про взаємозв'язок імунозапалення та метаболічних порушень у хворих на АГ залежно від наявності підвищеного ІМТ.

Результати порівняльного аналізу показників, що вивчалися, наведено у табл. 1.

В ході вивчення поліморфізму I/D гена АПФ отримані такі дані. У хворих 1-ї групи виявлено три генотипи: ID – у 10 (33,4 %) пацієнтів, DD – у 17 (56,6 %) та II – у 3 (10 %). У хворих 2-ї групи отримано такий розподіл по генотипах: ID – у 47 (47,5 %) пацієнтів, DD – у 35 (35,4 %) та II – у 17 (17,1 %). Тобто в обох групах хворих на АГ достовірно більша значна кількість осіб є носіями D-алеля з про-

Таблиця 1. Порівняльна характеристика показників, що вивчалися, Me (Q25–Q75) та достовірність розбіжностей між показниками у обстежених хворих (критерій Kruskal–Wallis)

Показник	Контрольна група (n=10)	1-ша група (n=30), ІМТ < 25 кг/м ²	2-га група (n=99), ІМТ > 25 кг/м ²	p (Kruskal–Wallis ANOVA)
САТ, мм рт. ст.	132,5 (130,0–140,0)	142,0 (140,0–144,0)	162,5 (148,0–174,0)	0,000
ДАТ, мм рт. ст.	80,0 (78,0–90,0)	90,0 (90,0–94,0)	80,0 (96,0–108,0)	0,0000
Глюкоза, ммоль/л				
натще	4,87 (4,25–5,12)	4,7 (4,30–5,37)	4,90 (4,39–5,49)	>0,05
після навантаження	7,28 (7,22–7,35)	6,25 (5,96–6,60)	6,13 (5,58–6,85)	>0,05
Інсулін, мкОД/мл	8,36 (7,56–26,45)	8,54 (8,01–16,62)	9,06 (7,75–13,12)	>0,05
HbA _{1c} , %	5,10 (4,60–6,90)	6,97 (4,70–7,80)	6,87 (4,90–7,40)	0,0321
НОМА	1,66 (1,39–6,26)	2,16 (1,59–3,39)	2,27 (1,64–3,02)	>0,05
ІЛ-10, пг/мл	61,75 (61,30–62,40)	79,55 (76,20–90,50)	89,35 (79,55–90,60)	0,0001
ІЛ-18, пг/мл	139,0 (130,0–140,0)	173,0 (144,0–195,0)	176,0 (162,0–186,0)	0,0001

явами генотипів ID та DD (p=0,03821), що збігається з результатами багатьох досліджень.

Проведений аналіз поліморфізму A1166C гена AGTR1 показав у 2-й групі достовірно вищу частоту гетерозиготного варіанта (генотип AC) – у 71 (71,7 %) хворих (p=0,00748). Мутантного гомозиготного типу (генотип CC) не було виявлено в обох групах. Результати визначення типу поліморфізму A1166C гена AGTR1 в обох групах наведено у табл. 2.

Окрім цього звертає на себе увагу той факт, що переважна кількість пацієнтів 2-ї групи, які мають AC генотип поліморфізму A1166C гена AGTR1, також є носіями несприятливого D-алеля поліморфізму гена АПФ. У зв'язку з цим ми вважаємо за необхідне подальше вивчення цих показників у хворих на АГ з метаболічними порушеннями з метою покращання діагностики і встановлення спадкових маркерів розвитку серцево-судинних захворювань.

Таблиця 2. Розподіл генотипів за результатами визначення типу поліморфізму A1166C гена AGTR1 по групах

Генотип	Контрольна група (n=10)		1-ша група (n=30), ІМТ < 25 кг/м ²		2-га група (n=99), ІМТ > 25 кг/м ²	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
AA	11	36,7	13	43,3	28	28,3
AC	19	63,3	17	56,7	71	71,7

Отримані дані співпадають з даними [8–10] про те, що поліморфізм A1166C гена AGTR1 має зв'язок з розвитком та поширеністю АГ, ступенем підвищення АТ, вазоконстрикцією та ІМТ.

Висновки

1. Встановлено достовірні розбіжності між показниками систолічного, діастолічного артеріального тиску та показником вуглеводного обміну – глікозильованим гемо-

глобіном у хворих на артеріальну гіпертензію з підвищеною масою тіла, що вказує на більш тяжкий перебіг артеріальної гіпертензії.

2. З'ясовано підвищення рівня прозапальних цитокінів (інтерлейкінів-18) на тлі зростання рівня протизапальних цитокінів (інтерлейкінів-10) в обох групах. Встановлено пряму залежність між показниками інтерлейкінів-10 та рівнем глюкози піс-

ля тесту навантаження ($r=0,461$; $p=0,004$) у хворих з нормальною масою тіла, що може свідчити про компенсаторний характер імунозапалення у хворих на артеріальну гіпертензію з проявами метаболічних порушень.

3. Виявлено, що достовірно переважання генотипу АС поліморфізму А1166С гена АGTR1 спостерігається у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та індексом маси тіла більше 25 кг/м².

Список літератури

1. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk / R. E. Schmieder, K. F. Hilgers, M. P. Schlaich, M. W. Bernhard Schmidt // *Lancet*. – 2007. – V. 369. – P. 1208–1219.
2. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1-го типа и его влияние на эффективность терапии олмесартаном у пациентов с гипертонической болезнью / В. И. Целуйко, Т. Р. Брегвадзе, Н. Е. Мищук, З. С. Вашакидзе // *Український кардіологічний журнал*. – 2013. – № 4. – С. 21–27.
3. Полиморфизм гена ACE и его взаимосвязь с эффективностью медикаментозной терапии ингибиторами АПФ у больных с сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертензией / М. И. Балаболкин, В. В. Носиков, Г. Г. Мамаева [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2002. – № 2. – С. 6–8.
4. Талаева Т. В. Современное развитие представлений о функциональной организации ренин-ангиотензиновой системы и ее роли в развитии кардиоваскулярной патологии / Т. В. Талаева, В. В. Братусь // *Здоров'я України*. – 2014. – Темат. номер. – С. 44–49.
5. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei [et al.] // *J. Hypertension*. – 2009. – V. 27. – P. 2121–2158.
6. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO / IDF Consultation. – Geneva : World Health Org., 2006.
7. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *European Heart Journal*. – 2013. – V. 34. – P. 3035–3087.
8. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients / A. Benetos, S. Gautier, S. Ricard [et al.] // *Circulation*. – 1996. – V. 94. – P. 698–703.
9. Danser A. H. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: potential mechanisms for their association with cardiovascular diseases / A. H. Danser, H. Schunkert // *Eur. J. Pharmacol.* – 2000. – V. 410. – P. 303–316.
10. Angiotensin II type 1 receptor A1166C GENE polymorphism and essential hypertension in San Luis / A. V. Lapierre, M. E. Arce, J. R. Lopez [et al.] // *Biocell*. – 2006. – V. 30, № 3. – Mendoza ago./dic.2006.

М.В. Куликова, Т.В. Ащеулова

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ, ИНТЕРЛЕЙКИНЕМИЯ И ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

Изложены данные, касающиеся распределения разных вариантов генотипов полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы, плазматической активности провоспалительного интерлейкина-18 и противовоспалительного интерлейкина-10, углеводного обмена у пациентов с артериальной гипертензией во взаимосвязи с избыточной массой тела.

Ключевые слова: полиморфизм I/D гена ангиотензинпревращающего фермента, полиморфизм А1166С гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II, цитокины, гликемический профиль, артериальная гипертензия, предиабет, сахарный диабет 2-го типа, индекс массы тела.

M.V. Kulikova, T.V. Ashcheulova

POLYMORPHISMS OF GENES OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM, CYTOKINES ACTIVITY AND GLYCEMIC PROFILE AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON THE BODY WEIGHT INDEX

The data on distribution of different options of genotypes of polymorphisms of genes of renin-angiotensin system, plasma levels of pro-inflammatory interleukin-18 and anti-inflammatory interleukin-10, a carbohydrate exchange at patients with arterial hypertension in interrelation with excess body weight are stated.

Key words: *I/D polymorphism of a gene ACE, angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism A1166C, cytokines, glyceimic profile, arterial hypertension, prediabetes, type 2 diabetes mellitus, body weight index.*

Поступила 04.12.14